

**Grzegorz Lis, Ewa Cichocka-Jarosz, Izabela Głodzik,
Tomasz Szczerbiński, Beata Białoruska**

z Kliniki Chorób Dzieci, Collegium Medicum UJ, Kraków
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek J. Pietrzyk

MONTELUKAST W LECZENIU ASTMY PRZEWLEKŁEJ ŁAGODNEJ U DZIECI

MONTELUKAST IN MILD PERSISTENT ASTHMA IN CHILDREN

Summary: The efficacy of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in treatment of mild asthma was evaluated. **METHODS:** Thirty children aged 6 to 14 years with mild persistent asthma (asthma history more than 12 months and $\geq 15\%$ FEV₁ improvement after inhaled beta₂-agonist in the past, good control of asthma with inhaled cromolyn or budesonide in the last three months) were enrolled. The study included three periods (2 week's each): washout, placebo, and montelukast. Asthma symptoms score (range 0-5) and PEF were estimated twice daily by children. Spirometric parameters FEV₁ and MEF₅₀ were measured during three consecutive visits: on the day of study inclusion, on the last day of the placebo and montelukast period. **RESULTS:** The mean value of asthma symptoms score was significantly lower during the montelukast period in comparison with placebo ($p=0.038$). The mean PEF values were significantly higher during the montelukast vs. placebo period ($p=0.0091$). Moreover, in the montelukast period, the mean PEF values in the second week were significantly higher than those in the first week ($p=0.003$). The mean FEV₁ predictive value in the last day of the montelukast period was higher, though not significantly, than on the day of study inclusion and on the last day of the placebo period. A similar change in mean MEF₅₀ values was observed. **CONCLUSION:** In children aged 6-14 years with mild persistent asthma, montelukast treatment significantly diminishes asthma symptoms and increases mean PEF values comparing to placebo.

Key words: mild asthma, children, montelukast, pulmonary function tests, leukotriene antagonist, asthma score, peak expiratory flow

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2001, 69, 5-6, 257-264

Wstęp Leukotrieny są ważnymi mediatorami procesu alergicznego w astmie oskrzelowej. Powodują one skurcz i proliferację mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej, akumulację w jej obrębie eozynofiliów, zaburzenie ruchomości rzęsek i prawdopodobnie także wzrost wydzielania śluzu⁶. Wprowadzone w ostatnich latach leki o charakterze antagonistów receptorów leukotrienowych, w tym montelukast, wykazują w badaniach klinicznych korzystne działanie lecznicze pod postacią zmniejszania objawów astmatycznych, poprawy wskaźników badań czynnościowych płuc, jak również efektywnie blokują powysiłkowy skurcz oskrzeli^{3; 5; 7; 8; 10}. Obserwacje te skłoniły Grupy Ekspertów do umieszczenia w algorytmie leczenia astmy antagonistów receptorów leukotrienowych jako leków alternatywnych lub uzupełniających w astmie przewlekłej łagodnej i umiarkowanej, jednak z zastrzeżeniem, że ich miejsce w terapii wymaga dalszych ustaleń¹. Z tego względu, jak również wobec stosunkowo małej liczby doniesień na temat stosowania montelukastu w astmie przewlekłej dziecięcej podjęto próbę oceny wpływu tego leku na przebieg astmy lekkiej w tej grupie wiekowej.

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie: jaki będzie przebieg astmy łagodnej u dzieci w przypadku monoterapii z zastosowaniem montelukastu. Za punkty końcowe badania przyjęto kliniczną punktację (skoring) objawów astmatycznych i wartości szczytowego przepływu wydechowego (PEF).

Material Do badań włączono dzieci spełniające następujące kryteria: wiek 6-14 lat; chorujące na astmę przewlekłą łagodną co najmniej od 12 miesięcy; brak zaostrzeń astmy w okresie ostatnich 3 miesięcy (nie stosowanie beta-mimetyku przepisanego na żądanie, nie występowanie świstów, duszności, dzienna zmienność PEF <15%); wartość FEV₁ w dniu kwalifikacji powyżej 85% normy; wykazywany w przeszłości co najmniej 15% przyrost FEV₁ po podaniu salbutamolu; leczenie wziewne odpowiednie dla lekkiego stopnia astmy- kromoglikan disodowy w dziennej dawce 30 mg lub glikokortykosteroidy w dawce równej lub poniżej 200 mg na dobę (w przeliczeniu na budesonid); wyrażona przez dziecko i opiekuna chęć uczestniczenia w badaniu.

Metoda

Metoda interwencji – badanie kliniczne z pojedynczo ślełą próbą

Wobec stabilnego przebiegu astmy podczas ostatnich 3 miesięcy, grupie badanej zalecono odstawienie dotychczasowego przewencyjnego leczenia wziewnego na okres 2 tygodni (okres wash-out), po tym czasie zastosowano w kolejności w przedziałach 2 tygodniowych (14 dni ± 2): placebo (okres placebo), a następnie montelukast w dawce 5mg (okres montelukast) podawany przed snem.

W całym okresie obserwacyjnym dotychczasowe leczenie stosowane z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa utrzymano na niezmiennym poziomie. Natomiast zabroniono przyjmowania leków antyhistaminowych i preparatów teofiliny.

Zasady monitorowania

W czasie badania przebieg astmy był monitorowany za pomocą: klinicznej punktacji objawów astmatycznych (objawy dzienne i nocne pod postacią występowania alternatywnie: kaszlu, świstów, duszności) odnotowywanych dwukrotnie w ciągu doby (zakres: 0-5 pk.) oraz dwukrotnego pomiaru PEF (rano i popołudniu) za pomocą pikflometru typu miniWright. Wyniki były zapisywane przez pacjenta lub jego opiekuna w indywidualnym dzienniczku obserwacji w dwóch okresach obserwacyjnych (placebo, montelukast). Oceny wskaźników spirometrycznych: FEV₁ i MEF₅₀ dokonywano w dniu włączenia do badań (wizyta I) oraz po każdym okresie obserwacyjnym: wizyta II – ostatni dzień stosowania placebo i wizyta III – ostatni dzień stosowania montelukastu. Badania spirometryczne wykonywano w godzinach porannych za pomocą aparatu Lung-test 2000 firmy MES (Polska) zgodnie z zaleceniami ATS. Technik wykonujący badanie nie był poinformowany o sposobie leczenia pacjentów.

Ocenę prawidłowości przyjmowania leków przeprowadzono poprzez porównanie liczby dni kuracji z ilością leku, który pozostał w opakowaniu po każdym okresie obserwacyjnym.

Przyjęto, że za obecnością atopii u badanych dzieci przemawia wystąpienie co najmniej 3 mm bąbla w teście skórnym typu Prick z wybranymi alergenami: *D. pteronyssimus*, *D. farinae*, naskórka kota, psa, pyłku traw i drzew (Soluprick, ALK, Dania).

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UJ (KBET/6/99) na przeprowadzenie badania.

Obliczenia statystyczne

Średnią punktację objawów astmatycznych i średni PEF dla danego okresu wyliczano ze średniej wartości odpowiedniej zmiennej dla danego pacjenta w danym okresie.

Wartości PEF przedstawiono jako wartości bezwzględne dla całej badanej grupy, wskaźniki FEV_1 i MEF_{50} przedstawiono jako odsetek wartości należnej z uwzględnieniem płci, wzrostu i wagi pacjenta.

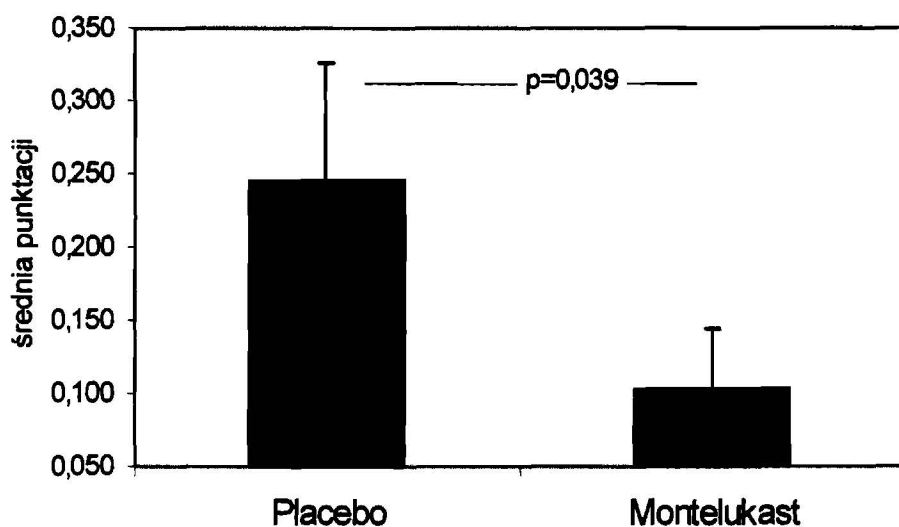
Obliczeń dokonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica, wykorzystując testy parametryczne i nieparametryczne dla zmiennych powiązanych, przyjmując, że $p < 0,05$ wskazuje na znamienność różnic analizowanych zmiennych.

Wyniki

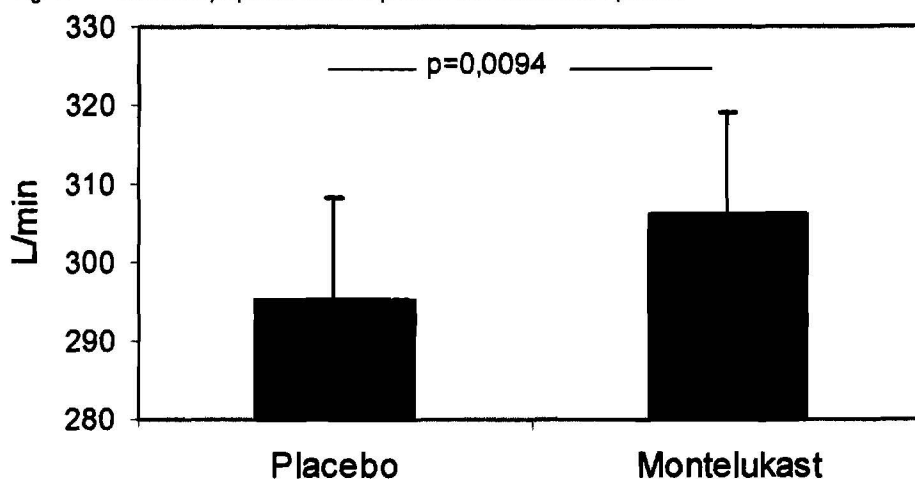
Do badań zakwalifikowano 30 dzieci, protokół badania ukończyło 29 pacjentów (w tym 76% chłopców), u 86% badanych wykazano obecność cech atopii na co najmniej jeden z wybranych alergenów. W dniu włączenia do badania: średni wiek dzieci wynosił $10,1 \pm 1,6$ ($X \pm SD$) lat; średnie należne wartości wskaźników spirometrycznych FEV_1 i MEF_{50} wynosiły odpowiednio: $96,8\% \pm 12,4$ i $85,4\% \pm 14,8$ ($X \pm SD$). Jeden pacjent ze względu na zaostrzenie przebiegu astmy w okresie odstawienia leków prewencyjnych został wyłączony z badań. W trakcie badania u dzieci objętych programem przebieg astmy był na tyle stabilny, że w żadnym okresie obserwacyjnym nie stosowały one salbutamolu wziewnie. Ponadto w żadnym okresie obserwacyjnym zarówno opiekunowie jak i pacjenci nie zgłaszali żadnych objawów ubocznych w związku ze stosowanymi montelukastem i placebo.

Średnia dobową punktacją objawów klinicznych w okresie stosowania montelukastu była znamiennie niższa w porównaniu z okresem podawania placebo, odpowiednio: $0,10 \pm 0,04$ i $0,25 \pm 0,08$ [$X \pm SEM$] ($p = 0,038$) (ryc 1.). Ponadto w grupie dzieci badanych stwierdzono znamiennie wyższe średnie wartości PEF w trakcie podawania montelukastu w porównaniu do okresu stosowania placebo, odpowiednio: $306,05 \pm 12,96$ L/min i $295,28 \pm 12,93$ L/min [$X \pm SEM$] ($p = 0,009$) (ryc 2.). Odnotowana wyższa średnia okresowa wartość PEF w trakcie podawania montelukastu wynikała z przyrostu średnich wartości PEF okresowych – zarówno rannych jak i popołudniowych (ryc. 3.) I tak średnie wartości PEF ranne i popołudniowe w okresie placebo wynosiły odpowiednio: $292,7 \pm 12,6$ i $297,87 \pm 13,33$ ($X \pm SEM$), natomiast w okresie montelukast ranny PEF wynosił $303,94 \pm 12,97$ L/min a popołudniowy $308,15 \pm 13,02$ L/min ($X \pm SEM$).

Stwierdzono również, że średnie wartości PEF w II tygodniu podawania montelukastu były znamiennie wyższe od tych, odnotowywanych w I tygodniu stosowania leku ($299,21 \pm 13,0$ vs $292,30 \pm 13,18$ L/min [$X \pm SEM$]; $p = 0,003$), natomiast nie obserwowano istotnej zmiany wartości PEF w trakcie podawa-

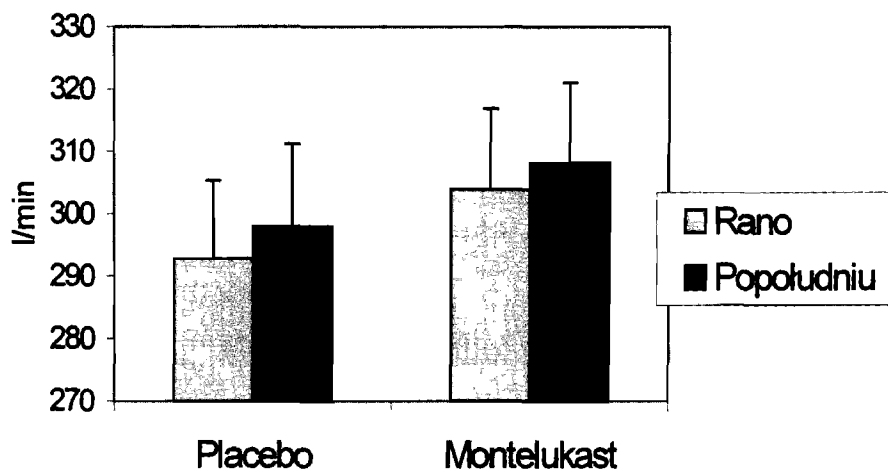


Ryc. 1. Skala punktowa objawów astmatycznych (X+SEM) w poszczególnych okresach badania
 Fig. 1. Asthma symptoms score in placebo and montelukast periods

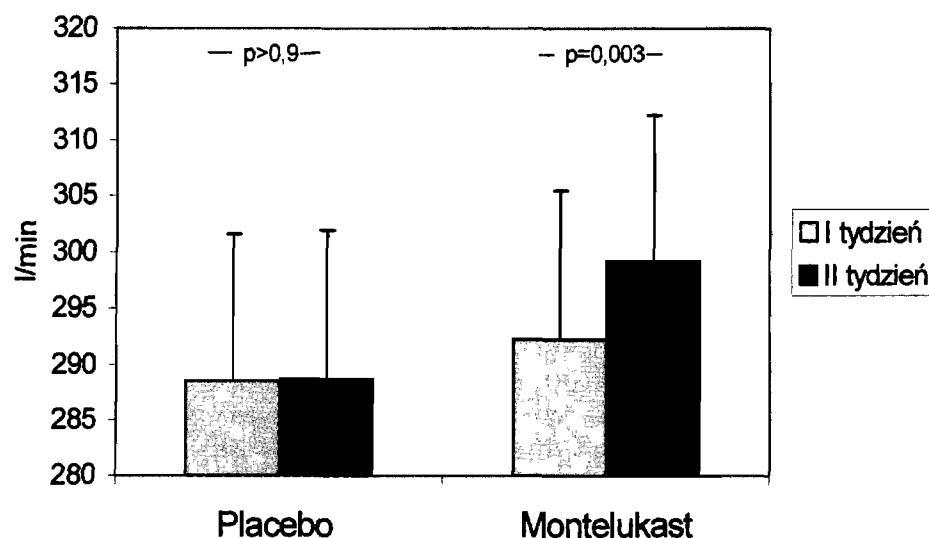


Ryc. 2. Średnie wartości PEF (X+SEM) w poszczególnych okresach badania
 Fig. 2. Mean PEF values (X+SEM) in placebo and montelukast period

nia placebo w poszczególnych tygodniach ($288,52 \pm 13,08$ vs $288,7 \pm 13,2$ L/min /X±SEM/; $p=0,94$), (ryc.4.). Średnie wartości FEV_1 w ostatnim dniu stosowania montelukastu (wizyta III) były wyższe od tych, wykazywanych w dniu włączenia pacjentów do badań (wizyta I), chociaż różnica nie była statystycznie znamienna ($99,1\% \pm 2,2$ vs $96,4\% \pm 2,4$ wartości należnej; /X±SEM/; $p>0,1$). Na granicy znamienności obserwowano wzrost FEV_1 w ostatnim dniu podawania montelukastu (wizyta III) w porównaniu do ostatniego dnia stosowania placebo (wizyta II) ($99,1\% \pm 2,2$ vs $94,9\% \pm 2,4$ wartości należnej; /X±SEM/; $p=0,069$) (ryc. 5).

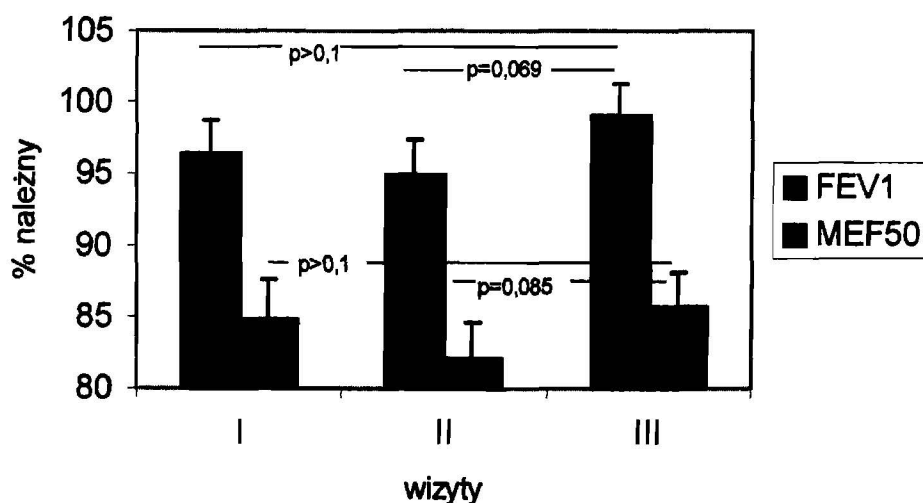


Ryc. 3. Średnie rano i wieczorne wartości PEF (X+SEM) w poszczególnych okresach badania
Fig. 3. Mean morning and evening PEF values (X+SEM) in placebo and montelukast periods



Ryc. 4. Średnie wartości PEF (X+SEM) w I i II tygodniu podawania montelukastu lub placebo
Fig. 4. Mean PEF values (X+SEM) in 1st and 2nd week montelukast or placebo treatment

W trakcie poszczególnych wizyt podobny kierunek zmian występował dla średniej wartości wskaźnika MEF_{50} w badanej grupie (średnie±SEM odsetkowe wartości należne dla MEF_{50} w trakcie wizyt I, II i III wynosiły odpowiednio: 84,8%±2,9; 82,0%±2,6; 85,7%±2,4) (ryc.5.).



Ryc. 5. Średnie wartości FEV1 i MEF50 (X+SEM) w trakcie trzech następujących wizyt
 Fig. 4. Mean FEV1 and MEF50 predictive values in the three consecutive visits

Omówienie

Stosunkowo nowo wprowadzone leki o charakterze antagonistów receptorów leukotrienowych wykazują działanie zapobiegające skurczowi oskrzeli, jak również zmniejszają występującą nadreaktywność oskrzeli u chorych na astmę^{2;5;6;13;15}. Ponadto metody pośrednie wskazują, że ograniczają one proces zapalny toczący się w obrębie drzewa oskrzelowego u tych chorych. Powyższe cechy pozwalają uważać te leki jako oszczędzające stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu astmy¹².

Efektywność kliniczna antagonistów receptorów leukotrienowych, jak również praktycznie brak występowania działań ubocznych zostały potwierdzone w dużych badaniach wśród dorosłych chorych na astmę oskrzelową^{8;13}. Wobec jednak stosunkowo krótkiego okresu doświadczeń klinicznych w stosowaniu tych leków, ich miejsce w leczeniu astmy wymaga dalszych badań.

Z tego względu w obecnych wytycznych Grup Ekspertów znajdują się one wśród leków do potencjalnego stosowania lub jako uzupełnienie leków zalecanych¹.

Ograniczone doświadczenie stosowania montelukastu u dzieci oraz nie w pełni określone miejsce tego leku w terapii astmy skłoniło do przeprowadzenia prezentowanej pracy. Szczegółowym celem pracy było określenie przebiegu astmy przewlekłej lekkiej z zastosowaniem monoterapii – montelukastu u dzieci w wieku 6-14 lat. Stwierdzono znamienne obniżenie klinicznej punktacji objawów astmatycznych w trakcie podawania montelukastu w porównaniu do okresu z placebo. Na lepszą kontrolę przebiegu astmy w okresie podawania leku aktywnego mogą również wskazywać znamienne wyższe średnie wartości PEF w trakcie stosowania montelukastu w porównaniu do placebo. Pomimo podawania leku w jednej wieczornej dawce, obserwowane wyższe średnie wartości PEF wynikały z jednoczesnego wzrostu PEF porannego jak i popołudniowego. Powyższe obserwacje są zgodne z danymi podawanymi przez Pizzichini i wsp.¹⁴, którzy również obserwowali znamienne obniże-

nie punktacji objawów astmy u pacjentów dorosłych w każdym tygodniu 4-tygodniowego okresu obserwacji. Ponadto wykazali oni znamienny przyrost średnich wartości PEF porannego oraz zmniejszenie zapotrzebowania na leki z grupy β_2 -mimetyków krótko działających począwszy już od 1 tygodnia leczenia. W naszym opracowaniu, w żadnym okresie obserwacyjnym pacjenci nie używali β_2 -mimetyków doraźnie, ponieważ występujące objawy, w ocenie pacjentów lub opiekunów, nie wymagały ich zastosowania. Niska punktacja objawów astmatycznych (w tym kaszlu) w okresie stosowania montelukastu może wynikać zarówno ze zmniejszenia stanu zapalnego w obrębie drzewa oskrzelowego, jak również błony śluzowej nosa oraz obniżenia reaktywności oskrzeli. Na taką możliwość wskazują wyniki pracy Volovitz i wsp.¹⁶. Stwierdzili oni, że u dzieci w trakcie stosowania montelukastu następuje obniżenie stężenia leukotrienu C_4 (LTC_4) i eozynofilowego białka kationowego (ECP) w materiale z płukania jamy nosowej, z równoczesną poprawą kliniczną przebiegu astmy o średnim stopniu ciężkości. Obserwacje te są również zgodne z wynikami prac oceniającymi nadreaktywność oskrzeli w trakcie podawania montelukastu u dzieci chorych na astmę o lekkim i średnim stopniu ciężkości^{5,10}. Wykazywany wówczas spadek reaktywności oskrzeli, zwłaszcza w teście wysiłkowym, niezależnie od podawanych w ziewie glikokortykosteroidów, może być istotnym czynnikiem poprawiającym jakość życia małych pacjentów, u których powysiłkowy skurcz oskrzeli jest często elementem składowym choroby¹⁰. Uważa się, że występująca w astmie nadreaktywność oskrzeli jest konsekwencją toczącego się procesu zapalnego w obrębie drzewa oskrzelowego. Z kolei stężenie tlenu azotu (NO) w powietrzu wydechowym jest coraz szerzej uznawanym markerem natężenia zapalenia w dolnych drogach oddechowych u chorych na astmę. Wykazywany przez Bisgaard i wsp.⁴ znamienny spadek stężenia NO w powietrzu wydechowym u dzieci począwszy już od 2 dnia leczenia montelukastem jest zgodny z obserwacjami spadku reaktywności oskrzeli przy podawaniu tego leku. Ponadto obserwowane po stosowaniu montelukastu obniżenie eozynofilii krwi obwodowej i płwociny u dorosłych chorych na astmę również pośrednio wskazuje na ograniczanie przez ten lek procesu zapalnego w obrębie drzewa oskrzelowego¹⁴.

W naszych badaniach kwalifikacja dzieci z astmą lekką, przy prawidłowych wartościach wskaźników spirometrycznych (FEV_1 powyżej 85% wartości należnej) była czynnikiem nie pozwalającym na wykazanie znamiennego wzrostu tego parametru w okresie interwencji, a tylko na taką tendencję. Z kolei duże badanie, które do kryteriów włączających przyjmowało obecność upośledzonej drożności drzewa oskrzelowego, wykazało znamienny wzrost FEV_1 w trakcie stosowania montelukastu¹¹.

Nie zastosowanie w przedstawianej pracy randomizacji pacjentów i układu naprzemiennego wynikało z chęci odpowiedzi na dodatkowe pytanie kliniczne: czy dzieci z astmą lekką, bez zaostrzeń w ostatnich 3 miesiącach, przy prawidłowych wynikach badań spirometrycznych wymagają dalszego leczenia przeciwzapalnego. W naszym programie wydłużenie okresu nie stosowania leczenia przewencyjnego do 4 tygodni (2 tyg. wash-out + 2 tyg. placebo, wobec tylko 2 tyg. u połowy pacjentów gdyby zastosowano układ naprzemienny) pozwoliło na wykazanie stopniowego obniżania się wybranych wskaźników spirometrycznych w okresie nie stosowania leków o charakterze przeciwzapalnym. Jednak nie towarzyszyły temu kliniczne objawy zaostrzenia astmy, które w ocenie cho-

rych lub ich opiekunów wymagałyby stosowania β_2 -mimetyków. Z kolei obserwowane podwyższenie wskaźników spirometrycznych i średnich wartości PEF przy podawaniu montelukastu w porównaniu z 4 tygodniowym okresem bez leczenia przeciwzapalnego, jest argumentem za koniecznością co najmniej starannego monitorowania przebiegu procesu chorobowego u dzieci z astmą łagodną, u których podjęto decyzję terapii „krok w dół” (tj. zaprzestania stosowania przewlekłego leków przeciwzapalnych i utrzymania tylko β_2 -mimetyku krótko działającego na żądanie).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że podawanie montelukastu u dzieci chorych na astmę łagodną powoduje obniżenie klinicznej punktacji objawów astmy, zwiększa wartości wybranych wskaźników badań czynnościowych układu oddechowego.

Wskazuje to na możliwość leczenia doustnego – zamiennego wobec wziewnych leków przeciwastmatycznych w tym typie astmy. Ponadto doustne zastosowanie montelukastu może poprawić jakość życia pacjenta ze względu na inny, mniej uciążliwy sposób przyjmowania tego leku w porównaniu do aerozoli ⁹.

Piśmiennictwo:

1. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No 96-365B, Bethesda, MD, 1998.
2. Becker A.: Clinical evidence with montelukast in the management of chronic childhood asthma. *Drugs*, 2000, 59, Suppl 1:29-34.
3. Becker A.: Leukotriene receptor antagonists: efficacy and safety in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.*, 2000, 30, 183-186.
4. Bisgaard H., Loland L., Oj J. A.: NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, 1227-1231.
5. Bisgaard H., Nielsen K. G.: Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162, 187-190.
6. Bisgaard H.: Role of leukotrienes in asthma pathophysiology. *Pediatr. Pulmonol.*, 2000, 30, 166-176.
7. Blake K. V.: Montelukast: data from clinical trials in the management of asthma. *Ann. Pharmacother.*, 1999, 33, 1299-1314.
8. Jarvis B., Markham A.: Montelukast: a review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs*, 2000, 59, 891-928.
9. Kelloway J. S., Wyatt R. A., Adlis S. A.: Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 1349-1352.
10. Kemp J. P. i wsp.: Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J. Pediatr.*, 1998, 133, 424-428.
11. Knorr B. i wsp.: Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *JAMA*, 1998, 279, 1181-1186.
12. Lofdahl C. G. i wsp.: Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*, 1999, 319, 87-90.
13. Malmstrom K. i wsp.: Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/ Beclomethasone Study Group. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 487-495.
14. Pizzichini E. i wsp.: Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur. Respir. J.*, 1999, 14, 12-18.
15. Reiss T. F. i wsp.: Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax*, 1997, 52, 1030-1035.
16. Volovitz B. i wsp.: Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 104, 1162-1167.

Wpłynęło: 14.02.2001r.

Adres: Klinika Chorób Dzieci Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

* Praca została wykonana przy częściowym finansowaniu przez firmę MSD